[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D207/12
C07D209/52 C07D291/04
C07C381/10 C07F 7/10

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 99805744.4

[43]公开日 2001年6月13日

[11]公开号 CN 1299345A

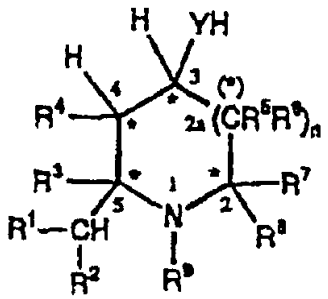
[22]申请日 1999.5.10 [21]申请号 99805744.4
[30]优先权
[32]1998.5.13 [33]DE [31]19821418.9
[86]国际申请 PCT/DE99/01417 1999.5.10
[87]国际公布 WO99/58500 德 1999.11.18
[85]进入国家阶段日期 2000.11.1
[71]申请人 索尔瓦药物有限公司
地址 德国汉诺威
[72]发明人 M·雷格林 T·海因里希 B·琼科
J·安特尔 U·普雷斯乔夫
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 黄泽雄

权利要求书8页 说明书31页 附图页数0页

[54]发明名称 用立体化学受控制造异构体纯的高度取代的氮杂环化合物的方法

[57]摘要

本发明叙述了立体化学法受控制备通式(Ⅰ)化合物的方法,式中取代基具有 说明书中指明的意义,以及叙述了此方法的中间产物和新的氮杂环化合物。

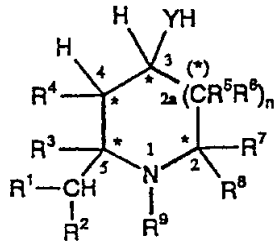


(Ⅰ)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1.用立体化学法受控制备通式 I 的化合物及其酸加成盐的方法



I

其中

n 表示 0 或 1，

R^1 表示氢，C_1－C_6－烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基、低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基－C_{1-6}－烷基，

R^2 表示氢，或

R^1 和 R^2 共同表示一个双键连接的亚甲基，它可被 C_{1-5}－烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基 C_{1-5}－烷基取代，

R^3 表示氢，

R^4 表示氢，低级烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基，或

R^3 和 R^4 共同表示一个 C_2－烷撑链或必要时含 1 至 3 个双键的 C_{3-6}－烷撑链，它必要时可一次或两次被低级烷基取代的 C_{1-2}－烷撑链桥接，

R^5 表示氢，低级烷基，羟基，低级烷氧基或在苯环上必要时一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基，或表示苯基低级烷氧基，和

R^6 表示氢，和

R^7 表示氢，和

R^8表示氢，氰基，必要时酯化的羧基，必要时在氮上一次或二次取代的羰基氨基，必要时表示一个一重或多重不饱和的、带有 3－10 个环碳原子的单环或双环的环体系，它的环碳原子能一次或多次被氮，氧和/或硫置换，且该环体系能一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，羟基，卤素或被低级烷撑链取代，此烷撑链与在环体系中相邻碳原子相连的二个氧原子相连接，或必要时表示含一个或多个双键的直链或支链 C_{1-12}－烷基，该烷基一次或多次被卤原子，羟基，低级烷氧基，必要时酯化的羧基，氰基，硫醇基，低级烷硫基，氨基，低级烷基氨基取代，必要时在氮上有一次或二次取代的羰基氨基，必要时表示一个带有 3－10 个环碳原子的一重或多重不饱和的单环或双环的环体系，它的环碳原子可一次或多次被氮，氧和/或硫置换，且该环体系可一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，羟基，卤素或低级烷撑链取代，此烷撑链连接在两个与环体系的相邻碳原子相连接的氧原子上，或

R^5和R^8也可共同与它们所结合其上的碳原子相连，形成一个必要时含有 1 至 3 个双键的、带有 5 至 10 个环碳原子的单环或双环的环体系，该环体系未带有取代基 R^5和 R^8的碳原子可一次或多次被硫，氧和/或氮置换，该环体系必要时可一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，羟基，卤素取代，或被低级烷撑链取代，此烷撑链连接在两个与环体系相邻的碳原子相连的氧原子上，或

R^6和R^7也可共同形成一个键，和

R^5和 R^8也可与它们结合其上的碳原子共同形成一个芳族的 C_6－环体系，该体系与 2－4 个另外的碳原子稠合(anellieren)成一个总共含 8－10 个环碳原子的、带有总共 3－5 个双键的双环体系，其中未带有取代基 R^5或 R^8的此 C_{6-10}－环体系的碳原子可一次或多次被硫，氧和/或氮置换，且其中此 C_{6-10}－环体系必要时一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，羟基，卤素取代或被低级烷链取代，此链连接在 2 个与环体系的相邻碳原子相连的氧原子

上，

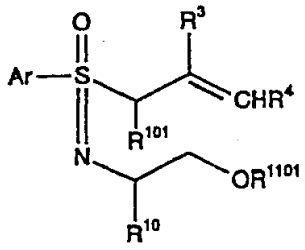
R^9 表示氢，低级烷基，必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基或氨基保护基团，或

R^8 和 R^9 也可共同形成一个 C_{3-4} - 烷撑链，和

Y 表示氧或 NH，

其中必要时使在式 I 化合物中存在的活性基团用适当的保护基封闭，其特征在于，

a)使通式 II 的化合物



II

其中

R^3 和 R^4 有上述意义，

R^{101} 与上述 R^1 有相同意义、但必要时取代的甲撑基为例外，

Ar 必要时表示一次或多次被低级烷基取代的苯基，

R^{10} 表示低级烷基或必要时在苯基环上一次被低级烷基或被带有适当的保护基保护的羟基取代的苯基，或必要时在苯环上一次被低级烷基取代的苯基低级烷基，

R^{1101} 是甲硅烷基 - 保护基团，

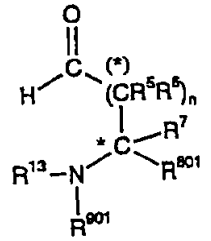
相继用适用于脱质子的碱，一个通式为 VII 的金属有机试剂

$$XM^2(OR^{12})_3 \qquad \text{VII}$$

其中 X 是卤素，M^2 是四价的过渡金属和 R^{12} 是低级烷基，苯基或苯基低级烷基，

和一种通式 VIII 化合物的立体异构体进行反应，生成通式 IX 化合物的立体异构体，

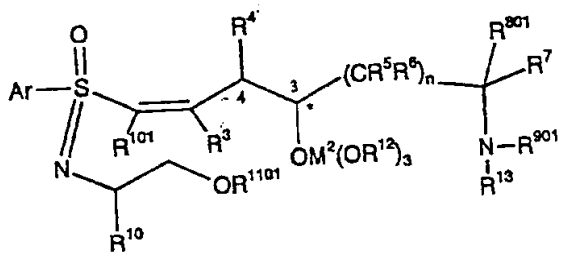
VIII 通式如下：



VIII

其中 R^5，R^6，R^7 和 n 与上述意义相同，R^{801} 与 R^8 意义相同，其中可能存在的活性基团必要时用碱稳定的保护基封闭，R^{901} 是氢或与 R^{801} 共同成为 C_{3-4} - 烷撑链和 R^{13} 是一个氨基保护基，在其分解中留下一个亲核子氮，

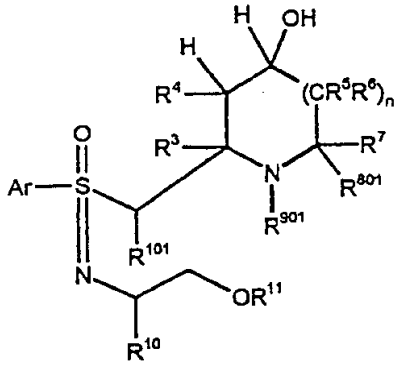
式 IX 如下：



IX

其中 R^{101}，R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^{801}，R^{901}，R^{10}，R^{1101}，R^{12}，R^{13}，n，Ar 和 M^2 意义如上述，

b)将得到的通式为 IX 的化合物通过用适用于除去 R^{13} 基的试剂处理，转化成通式为 Xa 的化合物，

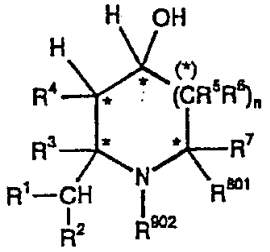


Xa

其中 R^{101}，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801}，R^{901}，R^{10} 和 Ar 与上述意义同样，R^{11} 是氢或甲硅烷基保护基团和，若 R^{901} 是氢，在形成通式 Xa 化合物的环骨架中的氮原子用对碱稳定的保护基团封闭，必要时将仍

存在的甲硅烷基－保护基 R^{11} 裂解，

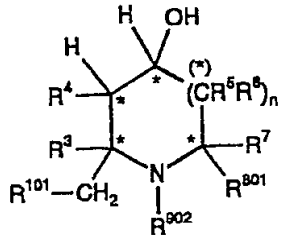
c)为制备通式 Ia 化合物



Ia

其中 R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801} 和 n 的意义同上，R^{902} 是碱稳定的保护基团或与 R^{801} 共同表示一个 C_{3-4}－烷撑链，

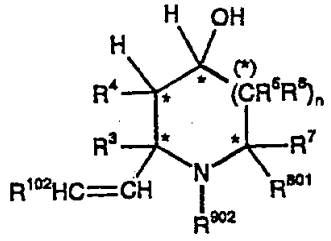
Ca)使得到的通式 Xa 化合物或通过甲硅烷基 R^{11} 的裂解生成的化合物与一种适用于磺酰亚氨基－烷基键还原性裂解的试剂反应，以获得通式 Ib 化合物，



Ib

其中 R^{101}，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801}，R^{902} 和 n 的意义与上述相同，

Cb)在得到的式 Xa 的化合物－其中 R^{101} 不代表氢－中，使磺酰亚氨基－烷基键在进行碱诱导的消去的条件下、在磺酰亚氨基－单元的亲电子活化后裂解，以得到通式 Ic 化合物，



Ic

其中 R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801}，R^{902} 和 n 意义同上，R^{102} 代表 C_{1-5}－烷基或代表必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，

低级烷氧基和低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基，它的低级烷撑链可含 1 至 5 个碳原子，

和使得到的 Ia 式化合物必要时一次或多次通过反应——每次在 Ia 式化合物的第－3 位发生环碳原子的构形反转，与一种适用于在第－3 位重新产生 OH 基或产生 NH_2－基的亲核试剂进行反应，和/或需要时使可能存在于式 Ia 化合物的保护基重新裂解，和必要时使在环骨架的第－1 位游离出来的氨基与能进行 N－烷基化或能形成酰胺键的试剂反应，或用一种氨基保护基团进行封闭，以得到式 I 化合物，和必要时使游离的式 I 化合物转化成酸加成盐，或使式 I 化合物的酸加成盐转化成游离的式 I 化合物。

2.按权利要求 1 的制备根据权利要求 1 的通式 Ia 化合物的方法，其中在环状骨架第 5－位的 R^1R^2CH－基和在环状骨架第－5 位的羟基各相互处于反位，且其中在环骨架第－4 位的取代基 R^4 和在环骨架第－3 位的羟基各互相处于顺位，需要时随后使通式 Ia 化合物中存在的保护基 R^{801} 和/或 R^{902} 发生裂解。

3.按权利要求 2 的制备按权利要求 1 的通式 Ib 化合物的方法。

4.按上述权利要求之一的方法，其中作为在式 VIII 化合物中的氨基保护基 R^{13}，采用碱稳定的保护基，且其中作为在方法步骤 b)中去除保护基 R^{13} 的试剂，采用一种碱。

5.按权利要求 4 的方法，其中碱稳定的保护基是芴－9－基－甲氧基羰基。

6.权利要求 5 的方法，其中用哌啶作为碱。

7.按权利要求 1 的方法，其中至少在方法步骤 a)中用甲苯作溶剂。

8.按权利要求 1 的方法，其中在方法步骤 Ca)中用碘化钐(II)作为使通式 Xa 化合物中的磺酰亚氨基－烷基键作还原性裂解的试剂。

9.按权利要求 1 的方法，其中通式 I，Ia，Ib，Ic，II，IX 和 Xa 化合物中的 R^4 不是氢。

10.按权利要求 1 的方法，其中用叔丁基二甲基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基作为甲硅烷基保护基 R^{1101}。

11.按权利要求 1 中定义的通式 Ia 化合物，其中在环骨架第－5 位的 R^1R^2CH－基和在环骨架第－3 位的羟基各相互处于反位，且其中在环骨架第－4 位的取代基 R^4 和在环骨架第－3 位的羟基各互相处于顺位，以及通过使式 Ia 化合物中必要时含有的保护基 R^{801} 或氨基保护基 R^{902} 的裂解得到的游离化合物。

12.按权利要求 11 的通式 Ib 化合物，式 Ib 化合物是按权利要求 1 定义的。

13.按权利要求 11 或 12 的化合物，其中 R^4 不表示氢。

14.按权利要求 13 的化合物，它们具有至少 95% 的异构体过量。

15.按权利要求 11 至 14 之一的化合物，其中 R^{801} 表示氢，低级烷基，苯基，苯基低级烷基或低级烷氧基低级烷基，或 R^6 和 R^7 共同形成一个键，R^5 和 R^{801} 与它们在其上连接的碳原子共同形成一个芳族 C_6－环体系，或其中 R^{801} 与 R^{901} 共同形成一个 C_{3-4}－烷撑链。

16.按权利要求 11 的化合物，其中 R^1 和 R^2 各表示氢或共同表示甲撑基。

17.按权利要求 12 的通式 Ib 化合物，其中 R^{101} 代表氢。

18.按权利要求 1 的通式 Xa 化合物，以及通过除去式 Xa 化合物中必要时存在的保护基而得到的式 Xa 游离胺化合物和其酸加成盐，其中环骨架第－5 位的含硫取代基和在环骨架第－3 位的羟基互相处于反位，且其中在环骨架第－4 位的取代基 R^4 和在环骨架第－3 位的羟基各相互处于顺位。

19.按权利要求 18 的通式 Xa 化合物，它在环骨架上含有一个仲氮原子，此仲氮原子是用叔丁氧基羰基－保护基保护的。

20.按权利要求 18 的通式 Xa 化合物，其中 R^{901} 表示氢或与 R^{801} 共同形成一个 C_{3-4}－烷撑链。

21.碘化钐（II）在使按权利要求 1 的通式 Xa 烷基－磺酰亚氨基－化合物的还原性脱硫中的应用。

22.(Rs)-4(S)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1,2λ^6,3]钪噻唑－2－氧化物、(Ss)-4(S)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1,2λ^6,3]钪噻唑-2-氧化

物、(Rs)-4(R)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1,2λ^6,3]钪噻唑-2-氧化物和(Ss)-4(R)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1,2λ^6,3]钪噻唑-2-氧化物在立体化学法受控制备氮杂环化合物的方法中的应用。

23.[Ss,N(1S)]-N-[1-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧代]甲基-2-甲基丙基]-S-甲基-S-[4-甲基苯基]-硫酰亚胺和[Rs,N(1R)]-N-[1-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]-氧代]甲基]-2-甲基丙基]-S-甲基-S-(4-甲基苯基)-硫酰亚胺在立体化学法受控制备氮杂环化合物的方法中的应用。

说　　明　　书

用立体化学受控制造异构体纯的高度取代的氮杂环化合物的方法

本发明涉及用立体化学受控制的制造新的和已知的、高度取代的氮杂环化合物的新方法以及此方法的新中间产物。此外本发明涉及新的高度取代的氮杂环化合物，此化合物可形成异构体纯的和具有对许多领域可利用的性能。

氮杂环化合物的高度取代的立体异构体、特别是高度取代的吡咯烷或哌啶衍生物对许多应用提供有用的原料和例如在不对称合成中作为手性的催化剂的成分得到应用（见 kobayashi 等人，化学通讯(1991)1341-1344），用作生物活性的生物碱的成分（见 William 等人，有机化学期刊(=JOC)57(1992)6527-6532 和其中引用的参考文献；Jäger 等人.，应用化学 102(1990)1180-1182）以及作为药理学上令人感兴趣的化合物的成分（见 Laschat 等人,合成 4(1997)475-497）。此外，按本发明方法可制造的和结构上紧密相关的十氢喹啉和吡咯烷具有引人注目的生理作用（例如见 kuzmitskii 等人., Vestsi Akad. Navuk BSSR. Ser. Khim. Navuk 3(1979)82-85/化学文摘号 91:117158c; Lash 等人.,杂环化学期刊 28(1991)1671-1676）。在此文献里，对上述一些吡咯烷用于制造紫菜碱－环体系的用途进行了讨论。从其中所给出的文献中也部分地已知了制造这种氮杂环化合物的方法。这些化合物某些对映异构体可按文献上给定的方法、通常借助常规的外消旋分离法得到。但也陈述了非按本发明方法的制造方法，用此方法可制造所挑选出的异构体纯的取代氮杂环单个化合物。异构体纯的高度取代的氮杂环化合物立体受控合成的一般方法在上面提到的文献中未见有报道。

此外已知一些四氢呋喃衍生物按下述步骤进行立体控制的合成：通过 2－烯基－硫酰亚胺(2-Alkenyl-Sulfox-imiden)与 2－叔丁基二甲基－甲硅烷氧基－丙醛(=TBS-Lactal-dehyd)反应，且随后进行氟化物诱导环化(见 Regclin 等人., JACS 118(1996)4765-4777; Regelin 等人.,

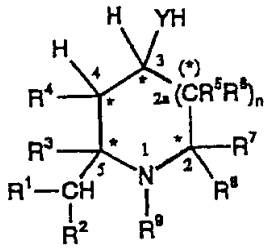
Lieligs 化学年刊 RECUEIL(1997)1881-1886)。但按上述文献描述的方法不能制造高度取代的氮杂环化合物。

从网址为“WWW. iucr. ac. uk”互连网公开发表的文献，M.Bolte, Acta 结晶学部分 C，电子化公开的文献 QA0017[=(IUCr)Acta c 文献 QA 0017]已知化合物(2S,3S,4S,5S)-(N-叔丁基氧基羰基)-2-苄基-4,5-二甲基-3-羟基-吡咯烷。此化合物的制造在上述公开发表的文献中未描述。

本发明的任务是，提供新的和已知为高度取代的氮杂环化合物的立体化学受控的制造方法，用该方法可广泛地变换在此化合物上取代基的种类和数目，这些化合物可形成异构体纯的。此外本发明的任务是，将新的、特别是异构体纯的高度取代的氮杂环化合物提供给许多应用领域。

令人惊异地发现，如果按本发明的一种方法将敷金属的 2－烯基－硫酰亚胺化合物与 N－保护的α－或β－氨基醛进行反应，该化合物在α－和/或β－位置具有在说明中所指出的取代类型，则可以良好的收率、尤其以异构体纯的形式制得高度取代的氮杂环化合物－其中取代基的种类和数目是可广泛变化的。

本发明的对象因此是通式 I 的化合物和其酸加成盐－必要时式 I 化合中存在的反应性基团可通过适宜的保护基封堵－的立体化学受控制造的方法，



I

其中

n 表示 0 或 1

R^1 表示氢，C_{1-6}－烷基或必要时在苯环中一次或多次被低级烷基，

低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基－C_{1-6}－烷基，和

R^2表示氢，或

R^1和R^2表示共同一个双键连接的甲撑基，它可被C_{1-5}－烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基－C_{1-5}－烷基所取代，

R^3表示氢，和

R^4表示氢，低级烷基或必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基，或

R^3和R^4共同表示一个C_2－烷撑基链或必要时含1至3个双键的C_{3-6}－烷撑基链，它可通过必要时一次或两次被低级烷基取代的C_{1-2}－烷撑基桥接。

R^5表示氢，低级烷基、羟基，低级烷氧基或在苯环上必要时一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基－低级烷基或苯基－低级烷氧基，和

R^6表示氢，和

R^7表示氢，和

R^8表示氢、氰基、必要时酯化了的羧基、必要时在氮上一次或二次取代的羰基氨基、一个必要时一重或多重不饱和的、带有3－10个环碳原子的单环或双环的环体系，它的环碳原子能一次或多次被氮、氧和/或硫置换，且该环体系能一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，羟基，卤素或被一个低级烷撑链取代，此烷撑链与在环体系的相邻碳原子上结合的二个氧原子相连接，或

表示必要时含一个或多个双键的直链或支链C_{1-12}－烷基，该烷基一次或多次被卤原子，羟基，低级烷氧基，必要时酯化了的羧基、氰基，硫醇基，低级烷硫基，氨基，低级烷基氨基，必要时在氮上有一次或二次取代的羰基氨基，必要时一个带有3－10个环碳原子的带一重或多重不饱和的单环或双环环体系，它的环碳原子可一次或多次被

氮、氧和/或硫置换，且该环体系可一次或多次被低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基、羟基、卤素或一个低级烷撑链取代，此烷撑链连接在两个与环体系的相邻碳原子结合的氧原子上，或

R^5 和 R^8 也可共同与它们所连接的结合，形成一个碳原子必要时含有 1 至 3 个双键的带有 5 至 10 个环碳原子的单环或双环的环体系，该环体系上不带有取代基 R^5 和 R^8 的碳原子可一次或多次被硫、氧和/或氮置换，且它必要时可一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，羟基，卤素或被低级烷撑链取代，此烷撑链连接在 2 个与环体系的相邻碳原子相连的氧原子上，或

R^6 和 R^7 也是共同形成一个键，和

R^5 和 R^8 也可共同与它们所结合的碳原子相连，形成一个芳族的 C_6－环体系，该体系与 2－4 个另外的碳原子稠合，形成一个总共含 8－10 个环碳原子的、带有总共 3－5 个双键的双环体系，其中不带有取代基 R^5 和 R^8 的此 C_6－C_{10}－环体系的碳原子可一次或多次被硫、氧和/或氮置换，且其中此 C_6－C_{10}－环体系必要时可一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级卤代烷氧基，羟基，卤素取代，或可被低级烷撑链取代，此烷撑链连接在 2 个与环体系的相邻碳原子相连的氧原子上，

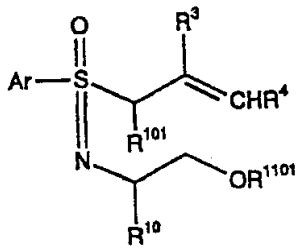
R^9 表示氢、低级烷基，必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基或一个氨基保护基团，或

R^8 和 R^9 也可共同形成一个 C_3－C_4－烷撑链，和

Y 表示氧或 NH，

其特征在于，

a)使通式 II 的化合物



II

其中 R^3 和 R^4 与上述相同意义，R^{101} 与上述 R^1 有相同意义，但一个必要时取代的甲撑基除外，

Ar 为一个必要时一次或多次被低级烷基取代的苯基，R^{10} 表示低级烷基或必要时在苯基环上一次被低级烷基或被一个用适当的保护基团保护的羟基取代的苯基或必要时在苯环上一次被低级烷基取代的苯基低级烷基，

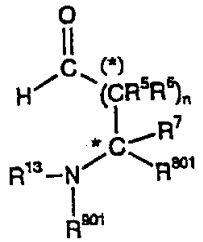
R^{1101} 是甲硅烷基－保护基团，

相继地与一个适用于脱质子的碱，一个通式为 VII 的金属有机试剂

$$XM^2(OR^{12})_{13} \qquad \text{VII}$$

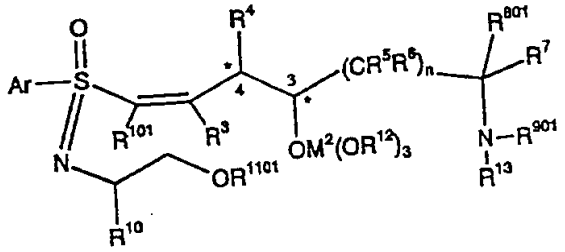
其中 X 是卤素，M^2 是四价的过渡金属，R^{12} 是低级烷基，苯基或苯基低级烷基

和一个通式为 VIII 的化合物的立体异构体反应，生成通式为 IX 的化合物的立体异构体：



VIII

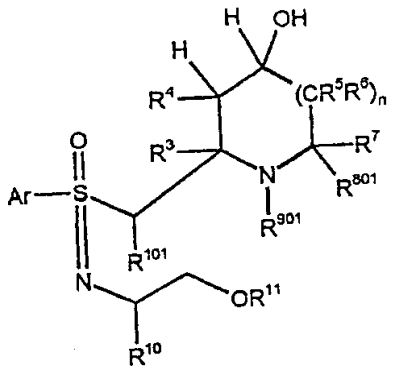
其中 R^5，R^6，R^7 和 n 与上述意义相同，R^{801} 与 R^8 意义相同，其中可能存在的活性基团必要时用碱稳定的保护基团封闭，R^{901} 是氢或与 R^{801} 共同成为一个 C_{3-4}－烷撑链，R^{13} 是一个氨基保护基，它在其分解中留下一个亲质子氮，IX 通式如下



IX

其中 R^{101}，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801}、R^{901}、R^{10}，R^{1101}，R^{12}，R^{13}，n，Ar 和 M^2 有上述意义，

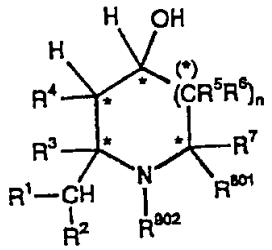
b)将得到的通式为 IX 的化合物通过用适用于除去 R^{13} 基的试剂处理，转化成通式为 Xa 的化合物，



Xa

其中 R^{101}，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801}，R^{901}，R^{10} 和 Ar 有上述意义，R^{11} 是氢或一个甲硅烷基保护基团和，若 R^{901} 是氢，则在形成的通式为 Xa 的化合物的环骨架中的氮原子用碱稳定的保护基团封闭，且必要时将还存在的甲硅烷基保护基 R^{11} 裂解，和

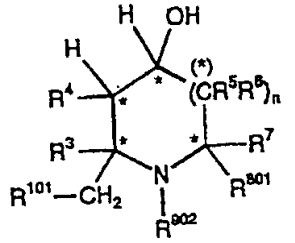
c)为了制造通式为 Ia 化合物，



Ia

其中 R^1，R^2，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801} 和 n 的意义同上述，R^{902} 是碱稳定的保护基团或与 R^{801} 共同表示 C_3－C_4－烷撑链，

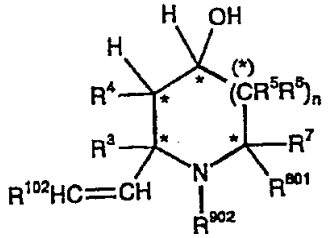
Ca)使得到的一个通式为Xa的化合物或通过甲硅烷基R^{11}的裂解生成的化合物与一种适用于磺酰亚氨基－烷基键（Sulfonimidoge-Alkyl-Bindung）作还原性裂解的试剂反应，以获得通式为Ib的化合物，



Ib

其中R^{101}，R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801}，R^{902}和n有上述意义，

Cb)在得到的通式为Xa的化合物，其中R^{101}不表示氢，磺酰亚氨基－烷基键在碱诱导消去的条件下、在磺酰亚氨基－单元的亲电子活化后裂解，以得到通式为Ic的化合物，



Ic

其中R^3，R^4，R^5，R^6，R^7，R^{801}，R^{902}和n的意义同上，R^{102}代表C_{1-5}－烷基或为一个必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基，它的低级烷撑链可含1至5个碳原子，

和一种得到的Ia式化合物需要时一次或多次通过转化－它每次在Ia式化合物的3－位的环碳原子构形发生转换的情况下，与一种适用于在第3－位重新产生OH－基或产生NH_2－基的亲核试剂反应，和/或需要时将可能存在于Ia式化合物上的保护基重新裂解，和需要时将必要时在环基架的第1－位游离出来的亚氨基（NH－基）与能使N－烷基化或能使酰胺形成的试剂反应或用一种氨基保护基团进行封闭，以得到I式化合物，和必要时使游离的I式化合物转化成酸加成的盐，或将I式化合物的酸加成盐转化成I式的游离化合物。此外本发明的对象是新的氮杂环化合物。

若在I式化合物中或在本发明范围描述的其它化合物中取代基是表示低级烷基或包含低级烷基，此烷基可以是分支的或不分支的，通

常包含 1 至 4 个碳原子。

若在 I 式或 X 式化合物的取代基的定义中可包含一种或多种取代基成分，例如在苯环上结合的基团，则可包括一个至 3 个这种取代基成分。若在本发明化合物中一个或多个碳原子能被杂原子如氧、硫或氮置换，则通常可被杂原子置换 1－3 个碳原子。优选一个碳原子可被一个杂原子置换。若取代基可含有一个或多个双键，则环状取代基，按环的大小，一般可含 1－4 个双键和可优选形成芳族体系。脂肪族取代基按键的长短例如可含 1 至 3 个双键。

优选可制造 Ia 式化合物，其中取代基 R^1 和 R^2 各代表氢。特别优选可制造通式为 Ib 化合物，特别是当取代基 R^{101} 表示氢的那些。

取代基 R^3 可优选代表氢或可与 R^4 共同形成一个桥接的 C_{3-6}－烷撑链。这样的 I 式化合物优选制成异构体纯的，其中 R^4 不是氢，而是低级烷基。若 R^4 具有与 H 不同的其它意义，在方法步骤 b)中生成式 Xa 化合物的闭环反应以特别高的选择性进行，且由 Xa 式化合物得到的 Ia 式和 I 式化合物可只带有特别少份额的副产物。若 R^3 和 R^4 共同代表桥接的 C_{3-6}－烷撑链，此烷撑链优选可含 3 至 4 个碳原子。若该烷撑链是桥接的，则桥接的链优选具有 1 个碳原子，此碳原子优选可被双低级烷基(Diniederalkyl)取代。特别是 R^3 和 R^4 可与它们相连的碳原子共同形成 7，7－二甲基二环（3.1.1）庚烷体系。

若取代基 R^8 必要时表示或含有酯化的羧基，则羧基可与普通的、无立体位阻的醇酯化，例如与 1 个或多个含双键的脂环族的或直链或支链脂肪族 C_1－C_6－醇酯化，这种醇必要时可 1 次或多次被卤素或低级烷氧基取代，或必要时也可用在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷基取代的苯基低级烷基醇酯化。若 R^8 必要时表示或包含在氮上一次或二次取代的羧基氨基，则其中含的氨基例如可一次被 C_3－C_8－环烷基低级烷酰基或被直链的或支链的脂肪族 C_1－C_6－烷酰基取代，这样的烷酰基必要时可各一次或多次被卤素或低级烷氧基取代，或氨基可一次被必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级卤代烷氧基取代的

苯基低级烷酰基取代，或氨基例如也可一次或二次被 C_3－C_8－环烷基低级烷基或直链的或支链的脂肪族 C_1－C_6－烷基取代，此烷基必要时可各一次或多次被卤素或低级烷氧基取代，必要时在苯环上一次或多次被低级烷基，低级卤代烷基，低级卤代烷氧基取代的苯基低级烷基取代，或氨基例如可用适当的氨基保护基保护。若 R^8 表示或含有一个带 3 至 10 个环碳原子的必要时取代的单环或双环的环体系，则该环体系代表环丙基，环戊基，环己基，苯基，对－溴代苯基或 3－吲哚基。

按本发明方法可无问题地制备的例如按本发明式 I，Ia，Ib 和/或 Ic 化合物，取代基 R^8 或 R^{801} 为氢，低级烷基，苯基，低级烷基苯基或低级烷氧基低级烷基或也含有例如由 R^8 或 R^{801}，R^5，R^6 和 R^7 形成的稠合的芳族 6－环。同样式 I，Ia，Ib 或 Ic 化合物可无问题地制备，其中 R^{801} 和 R^{901} 共同形成 C_3－C_4－烷撑链。

适当的保护基，该保护基可应用于本发明的范围里指明的化合物，例如在 McOmie，“有机化学中的保护基团”，Plenum 出版社或在 Green, Wuts，“有机合成中的保护基团”,Wiley Interscience 出版公司中有报道。

II 式化合物用适当的碱脱质子化和脱质子的 II 式化合物与式 VII 的金属有机试剂反应和紧接着与式 VIII 的氨基醛在方法步骤 a)中的反应可在一种在反应条件下呈惰性的极性或弱极性的、对质子有惰性的溶剂中、例如在环状或开链的低级烷基醚如二乙基醚（二乙醚）或四氢呋喃(=THF)中、在低分子聚乙二醇醚如二乙撑二甲醚(=Diglyme)中或在取代的苯如甲苯或二甲苯中进行。可优选采用弱极性溶剂如取代的苯，特别是甲苯。若采用甲苯作溶剂，可得到特别好收率的 IX 式产品，或由该产品得到的 Xa 式产品。此反应以单釜反应实施为好，在其中优选异构体纯的 II 式 2－烯基硫酰亚胺在所述适当的溶剂中、在低温例如在－100℃和－50℃之间、优选在－78℃、用一种适当的碱脱质子约 5－30 分钟，脱质子型的 II 式化合物在稍微升高的温度例如在－20℃和 10℃之间、优选在 0℃用式 VII 的有机金属试剂进行转金属化，接着又在低温例如－100℃和－50℃之间、优选在－78℃，使得到

的中间产物与 N－保护的 VIII 式氨基醛反应。用作式 II 化合物的脱质子化适用的碱优选是敷金属锂的低级烷基化合物如正丁基锂。通常碱可采用少许过量，例如摩尔比约为 1:1.05 至约 1:1.20，基于加入的式 II 化合物的量计。在 VII 式的有机金属试剂中 X 可代表卤素，优选代表氯。作为四价过渡金属 M^2 例如可用锶，但优选用钛。作为取代基 R^{12}，适用的例如有分支的和无分支的低级烷基，优选异丙基。特别优选的作为 VII 式的化合物可采用氯化三（异丙氧基）钛。金属有机试剂采用稍微过量为好，例如摩尔比在约 1.1:1 至 1.3:1 之间，基于 II 式化合物的加入量计。

VIII 式化合物表示被保护的手性(chirale) α－或β－氨基醛，它们可优选采用异构体纯的。作为在其裂解中能产生一个在式 VIII 化合物中的亲核的氮原子的保护基团 R^{13}，它优选碱稳定的保护基。可特别优选芴－9－基甲氧基羰基保护基(=FMOC)作为基团 R^{13}。保护基 R^{13} 的裂解和闭环反应可优选在单一的步骤中进行，若 FMOC 用作保护基的话。

在式 VIII 的原料化合物中，取代基 R^{801} 的意义与 R^8 相同，其中至多在取代基 R^8 中含有的活性基团例如羟基，氨基，硫醇基或羧基各用原本已知的碱稳定的保护基例如对于非亲核或弱亲核的碱如吡啶稳定的保护基封闭，以避免不希望有的副反应。异构体纯的式 VIII 氨基醛是已知的，或可用原本已知的方法由已知的化合物制备。例如式 VIII 的醛可通过原本已知的温和的氧化方法由与醛相应的伯醇得到。这样的方法适用于温和的氧化方法，即该方法在式 VIII 化合物中不会造成手性中心的外消旋化，例如用活性的草酰氯(=Swern 氧化)进行氧化，或也用 1,1,1-三醋酸基-1,1-二氢-1,2-苯并碘酰醇(benziodoxol)-3(1H)-酮(=periodinan; Dess-Martin-氧化，例如见 J,C. Martin 等人. JACS 113(1991)7277-7287; D. B. Dess, J. C. Martin, 有机化学期刊 48(1983)4155-4156)。若氧化反应按上述的 Dess-Martin 方法实行，则式 VIII 氨基醛可按上述文献中说明的方法或按与此类似的方法制备。例如作为式 VIII 醛的前体，伯醇可在偶极的一种对质子有惰性的溶剂

中、例如在卤代的低级烷烃如二氯甲烷中，用稍微过量的三乙酰氧基-periodinans，例如在摩尔比为 1.2:1 至约 1.4:1 基于加入的 VIII 式化合物的量计下进行反应。反应可在－20℃至室温，优选在 0℃进行。

与 VIII 式的醛相对应的伯醇是已知的或可通过原本已知的方法从已知的前体化合物制备。例如伯醇可用原本已知的还原方法、例如通过用络合的碱金属氢化物如氢化锂铝从相应的游离氨基羧酸前体化合物的还原来制备。氨基羧酸是特别适用的，它已经以异构体纯的形式例如以对映异构体纯的形式存在，如原本已知的自然界存在的 20 个蛋白类α－氨基酸。同样可以用在商业上可得到的，例如从剑桥 ChiroTech 公司(目录 "The chirochem™ collection, Series I, FMOC unnatural amino acid for medicinal and combinatorial chemists"，SCRIP 号 2311/20.02,1998,15 页)可得到的非天然异构体纯的α－氨基酸。为制备其中 n=1 的式 I 化合物，可以适当的原本已知的异构体纯的β－氨基酸作原料，(例如从 Nohira 等人，日本化学协会公报 43(1970)2230 页往后获知的)。此外本发明适用的异构体纯的β－氨基酸也可从异构体纯的α－氨基酸通过同系化例如根据 Arndt-Eistert 按照 D.seebach 等人的方法、通过同系化制备(D. Seebach 等人 Heluetica Chimicca Acta (=HCA)79(1996)913-941; 2043 页往后，和合成通讯(1997)437 页往后)。α－手性的β－氨基酸－其中 R^5 具有与氢不同的其它意义，可用原本已知的方法例如按 D. Seebach 的方法(见 Seebach 等人合成通讯(1997)437 页往后)用氯代甲基酰胺通过手性的㗁唑烷酮的不对称烷基化得到，或也可用其它已知方法得到。

可按原本已知的方法将所需的保护基 R^{13} 引入 VIII 式的化合物或其上述的前体化合物。

在方法步骤 a)中，式 VIII 的手性氨基醛与由式 II 的 2－烯基硫酰亚胺(2－Abkenylsulfoximid)通过脱质子化和转金属化形成的在 IX 式的乙烯基硫酰亚胺的手性的立体中间产物之间的反应，生成二个新的立体碳原子。这新的立体碳原子是 IX 式化合物中的 C－3 和 C－4 原子。在 C－4 上的取代基 R^4 和在 C－3 上的取代基 $OM^2(OR^{12})_3$ 在式

IX 的乙烯基硫酰亚胺的形成中按本发明的方法一般具有至少 95% 的高选择性相互采取“反取向”。在新生成的手性中心 C－3 和 C－4 的绝对空间构型当反应时各通过在式 II 化合物的硫原子上的绝对空间构型按照区域－和非立体受控的反应进行控制。若硫原子在 II 式化合物中具有 R－空间构型，则在式 VIII 的醛的前手性羰基从 Si 一侧被攻击。若与此相反，在式 II 化合物中的硫原子具有 S－空间构型，则在式 VIII 醛中的前手性羰基从 Re 一侧被攻击。通过这种方法确定的式 IX 化合物的绝对空间构型也确定了式 Ia，Ib 和 Ic 化合物在相应的手性中心作为“顺式”－取向的立体化学特性。在式 VIII 氨基醛中的手性碳原子的绝对空间构型对在式 IX 化合物的碳原子 C－3 和 C－4 的立体化学几乎没有影响。

将式 IX 化合物用一种对于保护基 R^3 的裂解适用的试剂在方法步骤 b)进行处理，以获得 Xa 式化合物，这可直接在方法步骤 a)结束后、在原位用原本已知的方法实行，而不必要将式 IX 化合物分离。反应可在上面指明的溶剂中和上面指明的温度即在－100℃和－50℃之间、优选在－78℃进行。碱稳定的保护基例如可用原本已知的、在反应混合物中可溶解的非亲核或弱亲核的有机碱裂解。若 FMOC－基团用作氨基保护基 R^{13}，则哌啶优选作为碱用于它的裂解。通常碱是以超化学计量的量加入，例如摩尔比约为 5:1 至约 15:1，优选约 10:1，基于从式 II 化合物生成的式 IX 化合物的加入量计。在完成碱的加料后，开始在 0℃、以后在室温下熔化，反应混合物可用一般方法处理，其中必要时将生成的副产物用原本已知的方法例如可通过结晶和/或色谱法予以分离。

通过 IX 式化合物的氨基保护基 R^{13} 的裂解、优选通过它的碱诱导裂解，可在式 Xa 化合物中引入闭环反应。特别是对其中 R^4 不代表氢的式 IX 化合物，成环反应是以这种方式进行，即在生成的式 Xa 化合物第 5－位的磺酰亚氨基在生成的环骨架的第 3－位上对于羟基是占据“反式”位置。

在生成的含一个仲环氮原子的氮杂环中，接着此氮原子可用原本

已知的方法与一化合物－该化合物含有与仲胺反应适当的基团－继续反应。例如氮原子与一原本已知的羧酸进行反应，形成肽键。同样，上述氮原子也可用原本已知的方法例如通过与烷基卤化物如苯基低级烷基卤化物例如苄基氯进行烷基化。按此上述的方法或用其它原本已知的方法，氮原子也可用一普通的氨基保护基、优选用一个碱稳定的保护基进行封闭。具有优点的是，在式 Xa 化合物中的环氮原子用一碱稳定的保护基封闭，如要制备 Ib 式化合物的话。能形成氨基甲酸酯的保护基优选用作碱稳定的保护基，特别是叔丁基氧代羰基－保护基(=BOC)。

从式 Xa 的化合物中，必要时也可用原本已知的方法有选择地再裂解掉存在的保护基。特别有利的是，由式 Xa 化合物必要时按方法步骤 b)使还存在的甲硅烷基保护基 R^{11} 在与一个适用于磺酰亚氨基烷基键的还原性裂解的试剂反应之前，在方法步骤 Ca)用原本已知的方法裂解，若在方法步骤 b)甲硅烷基保护基的裂解不是自发发生的。作为甲硅烷基保护基的例子，该保护基在方法步骤 b)中通常是自发地裂解，它无需作附加处理，它称为三甲基甲硅烷基(=TMS)。

式 Xa 化合物或由 Xa 式化合物通过保护基的裂解得到的化合物是具有有用性能的新化合物和例如可作为制备式 I 化合物的中间产物用。（2S，3R，4R，5R，5S）－2－苄基－3－羟基－5－(N-[(S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基]-4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基)－4－甲基－1－（4－甲基苯基磺基）吡咯烷在互联网公开发表中已获知，网址为“www iucr, ac, uk”，见由 M. Bolte, Acta 结晶学部分 C，电子化公开的文献 QA0019[=(IUCr)˙Acta C 文献 QA0019]。但在上面指明的公开发表中没有陈述此化合物的制备方法。

在得到的式 Xa 化合物中磺酰亚氨基－烷基键的还原性裂解、或在一种由式 Xa 化合物通过上述在环氮原子上、在制备式 Ib 化合物的方法步骤 Ca)中反应得到的化合物中的磺酰亚氨基－烷基键的还原性裂解，可在前面对式 II 化合物与式 VII 化合物的反应给定的极性或弱极性溶剂中、或在这种溶剂的混合物中进行。优选采用四氢呋喃。该反

应可在－20℃至室温之间，优选在 0℃进行。例如还原剂阮内镍，萘化锂(Lithiumnaphthalenid)或碘化钐(II)适用作磺酰亚氨基－烷基键裂解的试剂。优选可采用碘化钐(II)。

若用碘化钐(II)进行脱硫，可用原本已知的方法就地由钐和二碘甲烷产生碘化钐(II)。通常碘化钐(II)采用超化学计量的量，例如摩尔比约为 3:1 至约 7:1，基于加入的式 Xa 化合物的量计。为反应的进行，在由式 Xa 化合物和碘化钐(II)组成的混合物中加入适量的质子源，如在采用的溶剂中适量的、可溶的质子性化合物。作为质子源例如可采用低级醇如甲醇。优选采用无水甲醇。适量的质子源例如总计在 2 和 5 当量之间，基于在式 Xa 化合物中含的硫当量计。具有优点的是，在此可采用式 Xa 化合物，其中仲环碳原子被氨基甲酸酯－保护基、优选 BOC－保护基封闭。

在碱性诱导的还原性消除的条件下，在得到的式 Xa 化合物中（其中 R^{101} 不是氢），磺酰亚氨基－烷基键的裂解、或在为制备 Ic 式化合物的方法步骤 Ca)中、在一种由式 Xa 化合物通过上述的在环－氮原子上的反应得到的化合物中的磺酰亚氨基－烷基键的裂解，可在上面为式 II 化合物与式 VII 化合物的反应指定的极性或弱极性溶剂中进行，或也可在一种部分卤代的低级烷基－溶剂如二氯甲烷中进行。优选采用二氯甲烷。非亲核有机碱如双环咪，例如 1,5-二氮杂环[4.3.0]-5-酮(=DBN)或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)适用作为通过β－消除来使磺酰亚氨基－烷基键裂解的碱。优选可用 DBU。反应可这样进行，以上指定的式 Xa 化合物的磺酰亚氨基－基团用原本已知的方法进行亲电子活化。在此式 Xa 化合物可在温度－25℃至－15℃之间与一适用于由磺酰基形成好的离去基的化合物或与一种低级烷基氧鎓盐－四氟硼酸盐如以“Meerwein－盐”名称为大家所知的三甲基氧鎓－四氟硼酸盐反应。通过攻击磺酰基可形成含好的离去基的试剂，例如是酯或磺酸的卤化物如甲烷磺酰氯，三氟甲烷磺酰氯，三氟甲烷磺酸甲酯(=Methyl-Triflat)或三氟甲烷磺酸－三甲基甲硅烷基酯(=TMS-Triflat)。优选可采用甲基-Triflat。通常将生成的反应混合物在

反应以后、在室温熔化，并随后得到上面提到的碱。

在得到的 Ia 式化合物中，将在处理步骤 b)中通过闭环生成式 Xa 化合物时出现的、在第 5－位的磺酰亚氨基取代基的和在第 3－位的羟基的定位相对确定为相互“反式”－定位。式 I 化合物－其中在第 3－位的取代基 YH 可以表示羟基或氨基和/或其中在第 3－位的取代基 YH 和在第 5－位的取代基 R^1－CHR^2－也可相互处于“顺式”－定位－需要时可从式 Ia 化合物通过一次或多次进行的、在第 3－位环碳原子上进行反转性的亲核取代反应而得到。这种亲核取代反应原本是已知的和例如可在 Mitsunobu－反应的条件下进行（例如见 Mitsunobu, 合成 1(1981)1-28）。

若例如这样的式 I 化合物是所需的，其中 YH 代表羟基和其中在第 3－位的取代基 OH 和在第 5－位的取代基 R^1－CHR^2－是相互处于“顺式”－定位，可以这样的方式适当地进行 Mitsunobu－反应，即将式 Ia 化合物－其中将也许还存在的羟基用保护基进行封闭－和三苯膦的溶液在一种于反应条件下呈惰性的有机溶剂如环状的或开链的低级烷基醚例如二乙醚或四氢呋喃；加入到二乙基偶氮二羧酸酯(=DEAD)和一种酸例如磷酸或羧酸如苯甲酸的溶液的受器中。反应可优选在室温下进行。用此方法得到的所需的式 I 化合物的酯必要时随后还用原本已知的方法进行裂解，以得到在第 3－位游离的羟基。

若需要这样的式 I 化合物－其中 Y 代表 NH 和其中在第 3－位的取代基氨基和在第 5－位的 R^1－CHR^2－基是相互处于“顺式”－定位，可适当地用以下方法进行 Mitsunobu-反应，即将在上述惰性溶剂中的 DEAD 溶液加入一种由三苯膦、式 Ia 化合物中－其中也许还存在的羟基用保护基封闭－和一种通过在脂肪基上的氨基来进行羟基的亲核取代时适用的试剂如邻苯二甲酰亚胺中组成的溶液的受器中。生成的中间产物，例如 N－取代的邻苯二甲酰亚胺，然后可在亲质子溶剂如低级醇例如乙醇中、用一种使形成的式 I 胺游离出来所适用的试剂如肼进行处理。

例如若这样的式 I 化合物是所需的－其中 Y 代表 NH 和其中在第

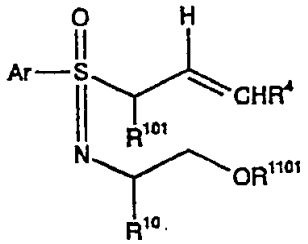
3－位的 YH 和在第 5－位的 R^1－CHR^2－相互处于“反式”－定位，可在前面指明的式 Ia 化合物中、在得到羟基取代基的情况下首先进行上述的在第 3－位的环碳原子的反转，且在此式 I 的中间产物上还可在在第 3－位的环碳原子的重新反转的情况下，使上述的羟基通过一个氨基进行取代。

得到的式 I 化合物可用原本已知的方法从反应混合物中分离出来。也许保护基必要时可用原本已知的方法，必要时选择性地再进行裂解，且 YH 基需要时可用原本已知的保护基封闭。在环骨架的第 1－位游离出的 NH－基需要时可用上述的、能用于 N－烷基化和能形成酰胺键的试剂反应，或用氨基保护基封闭。需要时含碱性氨基的式 I 化合物也可用已知方法转化成酸加成的盐。作为酸适用的有例如无机酸如盐酸或硫酸，或有机酸如磺酸例如甲基磺酸或对－甲苯磺酸，或羧酸如醋酸，三氟醋酸，酒石酸或柠檬酸。

式 Ia，Ib 和 Ic 的化合物是新的化合物，此化合物为制造手性催化剂以用于不对称合成、为制备生成活性的生物碱或紫菜碱以及为制备药理学上重要的化合物提供了有价值的原料。

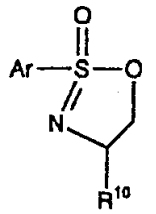
式 II 的原料化合物可用原本已知的方法制备。

例如通式 IIa 的化合物－其中 R^{101}，R^4，R^{10}，R^{1101}，和 Ar 意义同上，



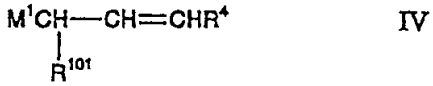
IIa

可被制造，其中将通式 III 化合物的立体异构体



III

其中 Ar 和 R^{10} 意义同上－与通式 IV 的化合物进行反应，



IV

其中 R^{101} 和 R^4 意义同上，M^1 代表一价的含一个碱金属或碱土金属和一个卤原子的基团，且将在此反应中可能会游离出的羟基用甲硅烷基保护基 R^{1101} 封闭。

式 III 的环状磺酰亚胺盐(Sulfonimidat)的立体异构体与敷金属的式 IV 烯烃生成异构体纯的式 II2－烯基硫酰亚胺的反应可在上面为式 II 化合物与式 VII 化合物反应指定的极性或弱极性对质子呈惰性的溶剂中进行。可优选应用四氢呋喃。反应可如下实施，即反应物在温度为－100℃至－50℃、优选在－78℃、在上面指定的溶剂中混合，使生成的反应混合物在短时间、例如 2 至 10 分钟内在指定的温度下反应，接着使其在低于室温的升高的温度、例如在－20℃至 0℃加热。必要时为使反应完全，在－20℃－0℃再继续搅拌一些时间。有利的是，式 IV 化合物可采用超化学计算量。例如 1.5 至 2.5 摩尔的式 IV 化合物可与 1 摩尔的式 III 化合物反应。

在式 III 的磺酰亚胺盐中，Ar 优选表示 4－甲基苯基（＝对－甲苯基）。R^{10} 特别表示甲基，异丙基，异丁基或苯基，优选代表异丙基。

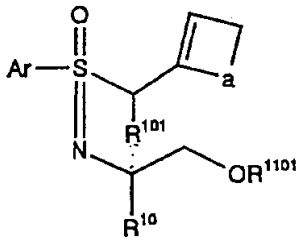
为达到所需 I 式化合物的立体化学上受控制备，应采用异构体纯形式的式 III 磺酰亚胺盐。在本发明范围内，异构体纯应理解为基本上是至少为 95% 纯的异构体过量（ee 对映异构体过量，或 de 非立体异构体过量）。在本发明范围内指明的化学式“*”（小星）符号表明一个手性中心，它一般形成异构体纯的，或一般来源于以异构体纯采用的离析物。若非异构体纯例如采用外消旋的、制备式 I 化合物的原料化合物，可根据按本发明的制备方法当然也可得到式 I 化合物的异构体混合物。若采用式 III 的磺酰亚胺盐，其中手性的硫原子和带有取代基 R^{10} 的手性碳原子具有不同的绝对构型（即如果硫原子具有 R－构型，则带有取代基 R^{10} 的碳原子具有 S－构型），则能达到特别好立

体化学纯度的式 I 产品。特别优选应用(Rs)-4(R)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢-[1,2λ^b,3]-氧杂噻唑－2－氧化物和(Ss)-(4R)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢-[1,2λ^b,3]-氧杂噻唑-2-氧化物作为式 III 化合物。标志 Rs 和 Ss 各表示在手性的硫原子上的绝对构型。式 III 的磺酰亚胺盐例如从 Reggelin 等人，四面体通讯，(=TL)33(1992)6959-6962 或从 Regglin 等人, TL36(1995)5885-5886 中已知，且可按该文献中指明的或与此类似的方法制造异构体纯的这种磺酰亚胺盐。

在式 IV 敷金属化合物中，一价基团 M^1 表示含一个碱金属优选锂，或一个碱土金属和附加一个卤原子的基团。镁优选作为碱土金属。作为卤素可采用氯，溴或碘。作为式 IV 的敷金属化合物，可用原本已知的敷锂的烯烃基－化合物或原本已知的有机镁的烯烃基化合物如烯烃基－格林那达试剂。

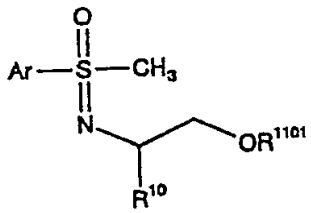
通常在式 III 化合物与式 IV 化合物反应中生成的式 IIa 化合物中可游离出的羟基用适当的甲硅烷基－保护基 R^{1101} 封闭，以阻止所不希望的继续反应。作为在式 IIa 化合物中的甲硅烷基保护基，R^{1101} 可优选采用三甲基甲硅烷基(=TMS)。

通式 IIb 的化合物，



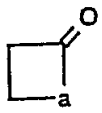
IIb

其中 R^{101}，R^{10}，R^{1101} 和 Ar 与上述意义相同，a 表示一个亚甲基或表示一个 C_2－C_5－烷撑链，它必要时可一次或二次被低级烷基取代的 C_1－C_2－烷撑链桥接，可以以下制造，其中将通式 V 化合物的一种立体异构体，



V

其中 R^{10}，R^{1101} 和 Ar 意义同上，与一种对它的脱质子适用的碱进行脱质子化，脱质子化的式 V 化合物与式 VI 化合物反应，其中 a 的意义同上，



VI

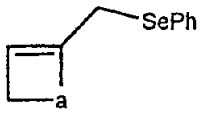
将得到的中间产物依次用有可能裂解源于式 VI 化合物的羰基中氧原子的试剂和用上述对式 V 化合物脱质子化适用的碱进行处理。

通过式 V 化合物与式 VI 化合物反应制备式 IIb 环烯基甲基－硫酰亚胺化合物的反应次序可以单釜反应顺序进行。V 式甲基硫酰亚胺的立体异构体与一种为其脱质子适用的碱的反应以及后续的反应步骤是已知的：式 V 脱质子了的化合物与式 VI 化合物的反应；得到的中间产物用一试剂处理，该试剂可能裂解来源于式 VI 化合物的羰基上氧原子；用前面指定的碱再进行处理（可按在 Reggelin 等人., JACS 118(1996)4765-4777 中给定的或与此类似的方法进行）。Ar 基以及在式 V 化合物的取代基可具有前面为式 III 化合物优选指定的意义。在式 V 化合物中的甲硅烷基保护基 R^{1101} 可优选采用叔丁基二甲基甲硅烷基(=TBS)。与前面对式 III 化合物指定的优选的主体化学条件相似，作为式 V 化合物可优选采用[Ss,N(1s)] -N-[1-[（叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代]甲基]-2-甲基丙基]-s-甲基-s(4-甲基-苯基)硫酰亚胺和[Rs,N(1R)]-N-[1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代]甲基]-2-甲基丙基]-s-甲基-s-(4-甲基苯基)硫酰亚胺。例如敷锂的低级烷基化合物如正－丁基锂适用作为式 V 化合物脱质子的碱。作为可能裂解来源于式 VI 化合物中羰基上的氧原子的试剂，前述通过攻击在式 Xa 化合物上的磺酰基中氧原子以形成好的离去基时所提到的化合物是适用的，可优选采用 TMS－Triflat。

式 VI 环状酮是已知的，例如可采用环戊酮；环己酮或诺蒎酮作

为式 VI 化合物。若采用桥接的环状酮作为式 VI 化合物，其优点是则当桥接的烷撑链是连在两个中之一个对羰基是处于α－位的碳原子上时，是有利的。用此方法，反应产物总是在受控制的区域选择性下生成。

另一个获得式 IIb 化合物的可能性是，使通式为 XII 的化合物，



XII

其中 a 和 Ph 意见同上，与一种适用于使其敷锂而脱硒的试剂反应，且使生成的脱硒且敷锂了的中间产物与式 III 化合物的主体导构体进行后续反应。

式 XII 的敷硒的化合物可用原本已知的方法由相应的烯丙基醇通过卤代和后续的还原性硒化得到。例如式 XII 化合物可按 Reggelin 等人在 JACS 118（1996）4765－4777 中指定的或与此类似的方法得到。例如用于制备敷硒了的式 XII 化合物的烯丙基醇称为桃金娘烯醇（Myrtenol）。

可用原本已知的方法，通过式 XII 化合物与式 III 化合物反应，制备式 IIb 化合物，例如按 Reggelin 等人公开发表在，JACS 118（1996）4765－4777 中的制备环烯基－硫酰亚胺化合物的方法，此处提及并入本文作为参考。

用本发明的变通方法可制备式 II 化合物，其中 R^{101} 不表示氢。在该方法中，其中 R^{101} 代表氢的式 II 化合物用适当的碱进行一次脱质子，接着通过与通式 XI 的化合物反应，进行烷基化，其中 R^{103} 与 R^{101}

R^{103}—Z　　XI

有给定的意义，但氢为例外，z 代表可裂解的逸去基团（Fluch + gruppe）。例如敷锂的低级烷基化合物如正丁基锂可适用作上面指定的脱质子所需的碱。卤素、优选溴或氯可用作在式 XI 化合物中的可裂解的逸去基团 z。反应可在对此反应类型常规的反应条件下进行。

下列实施例进一步解释本发明，但不用于限制其范围。

在实施例化合物中的环原子、特别是手性的碳原子的编号与在通

式 I 指定的环原子的编号是相关的。

实施例 1

(+)-(2S,3S,4S,5S)-2-异丙基-3-羟基-4,5-二甲基-N-叔丁氧基羰基-吡咯烷

A) 将 6.0g 的 FMOC-氨基-保护的 s-2-氨基-4-甲基戊醇（通过氢化锂铝－还原亮氨酸得到）在氮气氛中和隔绝水的条件下分散在 100ml 二氯甲烷中并在 0℃冷却。向此容器中加入一份 10g 固体的 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘酰醇-3(1H)-酮（ = Periodinan）和在室温下将形成的反应混合物搅拌 2 小时。随后将此反应混合物倒入一种用 100ml 乙醚覆盖的由 130ml 10％的硫代硫酸钠水溶液和 360ml 饱和的碳酸氢钠水溶液组成的溶液中。将水相用 100ml 乙醚萃取一次，将所有的有机相用饱和食盐水洗涤，用硫酸钠干燥。在减压下蒸发去溶剂，用此方法得到的粗 FMOC－保护的 s-2-氨基-4-甲基戊醛无需进一步提纯，即可用于以下的反应。

为测定旋光纯度，将一部分得到的醛在乙醚/己烷中结晶以分离。加入手性的席夫试剂三-[3-（七氟代丙基-羟基甲撑）-d-樟脑酸根合(camphorato)]-镨（III）[=$Pr(hfc)_3$]测定对映异构体的过量量。通过对醛质子的偏离基线的信号进行积分，可测定对映异构体过量（ee）至多 95％。

B) 将 1.82g 镁屑用约 10ml 二乙醚覆盖和通过加入 500mg 新蒸馏的巴豆基溴进行活化。在此受器中滴入 10.0g 巴豆基溴(二顺式/反式-1-溴-2-丁烯)在 100ml 二乙醚中的溶液（在 0℃在氩气保护和隔潮下滴加入）。在添加完后形成的混合物还要加热 30 分钟至沸。这样生成的溴化巴豆基镁的乙醚溶液从未反应的镁中分离出来，不必进一步处理而在溶液中直接继续反应。

为测定上面制备的格氏－溶液的含量，将 180mg(-)-薄荷醇与一刮勺尖的酚酞在 3.0ml 的四氢呋喃中冷却到 0℃。通过将格氏－溶液加

入此受器并将其滴定至颜色改变成红色和用称重差测定下面反应所需的格氏－溶液的量。由称量的、以 mmol 表示的薄荷醇的量和滴定至颜色改变所需的、以 g 表示的格氏－溶液的质量之商，得到格氏－溶液的含量，以 mmol/g 表示。

C) 在氩气保护下和在隔潮下，将 46g 前面得到的溴化巴豆基镁溶解在 100ml 二乙醚中的溶液滴加入冷却至－40℃的 2.3g 的(+)-(Rs)-4(R)-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1.2λ^6,3]钪噻唑-2-氧化物在 40ml 四氢呋喃中的溶液中。在加完以后，在反应混合物在 0℃加热之前，在给定的温度下再搅拌 5 分钟。在此温度继续搅拌 45 分钟，然后将 50ml 饱和氯化铵水溶液加入。将有机相分离，水相用乙醚萃取两次，合并的有机相用硫酸钠干燥。随后将溶剂在减压下蒸发，残渣用硅胶柱进行色谱分析（洗脱剂：开始是醋酸乙酯/正-己烷 1:3 v/v，其组成连续改变至 3:1）。得到 1.4g(Rs,1R)-N-[1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]-s-(2-丁-烯基)-对-甲苯硫酰亚胺，呈无色油，IR（薄膜）= 3440，1220，1115cm^{-1}，旋光值$[\alpha]^{20}_D$=+3.3°（C = 0.5，在二氯甲烷中）。

D) 向冷却至 0℃的 1.4g 上面得到的硫酰亚胺和 0.7ml 乙基二甲基胺在 13ml 二氯甲烷中的溶液中、在氩气保护下和隔潮下，滴入 0.6ml 氯代三甲基硅烷。在加完后，在 0℃再继续搅拌 15 分钟。随后在室温使其熔化，在反应完全后将其反应混合物倒入由 25ml 乙醚和 25g 冰组成的混合物中。各用 10ml 乙醚萃取水相三次，将水相收集起来和用硫酸镁进行干燥。在减压下将溶剂蒸发，留下的残渣用色谱法用硅胶柱（洗脱剂：乙醚/正己烷 1:1 v/v）提纯。可得到 1.75g(+)-(Rs,1R)-N-[1-(三甲基-甲硅烷氧基甲基丙基)-2-甲基]-s-(2-丁烯基)-对-甲苯-硫酰亚胺，呈无色油，IR（薄膜）= 1240，1080，840cm^{-1}，旋光值$[\alpha]^{20}_D$=+15.5°（C = 1.0 在二氯甲烷中）。

E) 将 1.47g 上面得到的 TMS－保护的 2－烯烃基硫酰亚胺在 8ml 甲苯中的溶液在－78℃冷却和在氩气保护和隔潮下，与 2.75ml 1.6 摩尔的

正丁基锂在正己烷的溶液混合。将反应混合物在指定的温度搅拌 15 分钟，随后在其中加入 4.8ml 1 摩尔的氯代三（异丙氧基）钛在正己烷中的溶液。在－78℃再继续搅拌 5 分钟，在 0℃熔化和在 0℃再搅拌 30 分钟。随后将反应混合物再冷却到－78℃。在此受器中加入 2.8g 在前面 A)得到的氨基醛在 8ml 四氢呋喃中的溶液。在－78℃再继续搅拌 60 分钟，加入 4ml 哌啶和使其在 0℃加热。10 小时后将此反应混合物倒入 120ml 的一种用 12ml 醋酸乙酯（＝EE）覆盖的、强烈搅拌的饱和碳酸铵溶液中。将此混合物搅拌 30 分钟，随后进行相分离。有机相用 10ml 饱和氯化钠溶液洗涤，合并的水相用醋酸乙酯萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥，并在减压下蒸发去溶剂。留下的残渣用 0.6g 碳酸钾在 10ml 甲醇中的悬浮液吸收和将其搅拌 60 分钟。然后将未溶解的碳酸钾从中过滤掉，并将滤液冷却到 4℃。将沉淀出的固体物进行过滤，用低于 4℃的冷甲醇洗涤和在减压下蒸发滤液。将得到的残渣吸受在 5ml 的甲苯中并经硅胶过滤（洗脱剂：开始是乙醚/己烷 1:3 v/v，然后是醋酸乙酯）。极性的含吡咯烷的部分进行浓缩并吸受在 4ml 二氧六环中。在此受器中加入 1.0g 二－叔丁基二碳酸钠（=$(BOC)_2O$）和 0.7g 碳酸氢钠在 8ml 水中的溶液，将此混合物搅拌 10 小时，在减压下蒸发去溶剂，将此留下的残渣分配在 5ml 水和 10ml 乙醚之间。水相用乙醚萃取 3 次，合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下重新蒸发去溶剂后，将得到的残渣在硅胶上用色谱法提纯（洗脱剂：乙醚/己烷 3:1 v/v）。得到 1.0g（Rs 1′R,2S,3S,4S,5R）-N′-[(1-羟基甲基)-2-(甲基-丙基)]-s-4-羟基-3-甲基-2-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基)-5-异丁基-N-叔丁氧基羰基-吡咯烷，为无色泡沫，旋光值$[\alpha]_D^{20}$ = －4°（C = 0.1 在二氯甲烷中），IR（薄膜）= 3419，1674，1256，1097 cm^{-1}。

F) 向冷却到 0℃的 1.67g 钐在 40ml 四氢呋喃中的悬浮液中滴入总共 2.4g 二碘代甲烷。反应混合物在室温下熔化之前，加完后在 0℃搅拌 15 分钟。在室温再继续搅拌 60 分钟，然后将前面得到的 1.0g 2-磺酰亚氨基甲基化合物在 1.2ml 甲醇和 2.5ml 四氢呋喃中的混合物中加入

其中。将反应混合物搅拌 4 小时，随后掺入 110ml 饱和的氯化铵水溶液。在第一次相分离后，用 0.5N 的盐酸水溶液滴入水相，直至水相变清晰为止。将水相用乙醚萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥，在减压下将溶剂蒸发出去。留下的残渣在硅胶上的色谱分析（洗脱剂：乙醚/正己烷 3:1 v/v）提供 0.5g 标题化合物，呈无色固体，熔点 = 97℃，旋光值$[\alpha]^{20}_{D}$ = +66°（C = 1.0 在二氯甲烷中）。

实施例 2:

(+)-(2S,3S,4S,5R)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-(1-氮杂-N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]-辛烷

A) 向冷却至 78℃的 3.98g(+)-Rs-4R-异丙基-2-对-甲苯基-4,5-二氢[1.2λ^{6},3]钪噻唑-2-氧化物在 40ml 四氢呋喃中的溶液中、在氩气保护和隔潮下滴入 16.6ml 1.6 摩尔甲基锂在己烷中的溶液。在反应混合物在 0℃加热之前，在加完以后在指定的温度再搅拌 5 分钟。在此温度下再继续搅拌 45 分钟，然后加入 160ml 氯化铵。在分离出有机相后，将水相用 20ml 乙醚萃取两次，合并的有机相用硫酸钠干燥。然后在减压下蒸发溶剂。留下的残渣在室温溶解于 80ml 二氯甲烷中，并加入 3.8g 叔丁基-二甲基甲硅烷基氯化物、0.6g N,N-二甲基氨基吡啶和 2.4g 乙基-二甲基胺，并搅拌 18 个小时。然后将此混合物加在 40ml 冰水中，将有机相分离出来，水相各用 20ml 二氯甲烷萃取三次。在合并的有机相用硫酸钠干燥后，在减压下蒸发出溶剂。用硅胶提纯残渣（洗脱剂：乙醚/正己烷 = 1:1 v/v），得到 6.0g (-)-Rs-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)-甲基-2-甲基丙基]-s-甲基-s-(4-甲基-苯基)硫酰亚胺，呈无色油，旋光值$[\alpha]^{20}_{D}$= - 43.2°（C = 0.8，在二氯甲烷中）；IR（薄膜）= 1230，1130cm^{-1}。

B) 向冷却到 - 78℃的 6.5g 前面得到的甲基硫酰亚胺在 45ml 甲苯中的溶液中、在氩气保护和隔潮下滴入 12.45ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液中。在指定的温度下搅拌 15 分钟，随后滴加入未稀释的

2.2g 环戊酮。在 10 分钟后，将此反应混合物加热到室温。在此温度继续搅拌 30 分钟，然后再将此反应物冷却到－78℃，并滴入 9.2g 三-甲基甲硅烷基三氟代甲基磺酸酯。在 10 分钟后，加热到室温，继续搅拌 3 小时。在重新冷却到－78℃后，滴加入 24.9ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液。在给定的温度下搅拌 3 分钟后，使其在室温熔化，并再搅拌 18 小时。将此反应混合物倒在 160ml 饱和的氯化铵水溶液中，用醋酸酯萃取两次，并将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下蒸发出溶剂，遗留的残渣用硅胶柱提纯（洗脱剂：醚/正己烷 1：6 v/v）。得到 5.5g (-)-R_5-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基]-s-环戊-1-烯-1-基甲基)-s-(4-甲基-苯基)-硫酰亚胺，呈无色油，旋光值$[\alpha]^{20}_D$=-2.5°（C = 1.6 在二氯甲烷中），IR（薄膜）= 1240，1120 cm^{-1}。

C) 用在前面 1E)中描述的方法，将 2.95g 前面得到的环－戊烯基硫酰亚胺在 21ml 甲苯中的溶液与 4.8ml 1.6 摩尔正丁基锂在正己烷中的溶液、8.3ml 1 摩尔氯代三（异丙氧基）钛在正－己烷中的溶液、5.0g FMOC－保护的 S-α-氨基苯基乙烷在 40ml 四氢呋喃中的溶液和 7ml 哌淀反应。在硅胶上作色谱分离（洗脱剂：乙醚/正己烷 = 1.3 v/v），得到 3.3g（2S,3S,4S,5R）-Rs-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-2-氮杂二环[3.3.0]辛烷。旋光值$[\alpha]^{20}_D$ = +2.8°，（C = 0.6，在二氯甲烷中）；IR（薄膜）= 3443，1251，1103，835cm^{-1}。

D) 向前面得到的 3.9g 双环物质（Bicyclus）在 20ml 二氯甲烷和 40ml 水中的溶液中加入 0.45g 碳酸氢钠和 3.0g 二－叔丁基－二碳酸钠，并搅拌 12 小时。在减压下蒸发去溶剂后，将得到的残渣分配在 5ml 水和 10ml 乙醚中。将有机相分离出来，水相用乙醚萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥，在减压下蒸发去溶剂，留下的残渣在硅胶上色谱法提纯（洗脱剂：乙醚/正己烷 = 1:1 v/v），得到 4.39g (-)-(2S,3S,4S,5S)-

(-Rs-N(1R)-N-[1-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基硫酰亚氨基甲基-2-氮杂-(N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷。旋光值$[\alpha]^{20}_D$=-6.2°（C = 0.9，在二氯甲烷中）IR（薄膜）= 3473，1682，1253，837cm^{-1}。

E) 将 0.42g 前面得到的用氮气保护的双环物质在 6ml THF 中的溶液冷却到 0℃，然后与 0.25g 四丁基氯化铵混合，15 分钟后加热至室温，然后再搅拌 15 个小时。此反应混合物倒在用 5ml 乙醚覆盖的 10ml 的水中。在分离出有机相后，水相用乙醚萃取三次，合并的有机相用硫酸钠干燥，溶剂在减压下蒸发出去。在硅胶上进行色谱分析（洗脱剂：醋酸酯/正己烷 = 1:1 v/v），得到 0.35g (-)-(2S,3S,4S,5S)-Rs-N(1R)-N-[1-(羟基甲基)2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-2-氮杂-(N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷。$[\alpha]^{20}_D$ = －14.1℃（C = 2.7，在二氯甲烷中）；IR（薄膜）= 3473，1681，1252cm^{-1}。

F) 向冷却到 0℃ 的 0.56g 钐在 13ml 四氢呋喃中的悬浮液中一滴一滴地加入总共 0.84g 二碘甲烷。加完后，在反应混合物在室温熔化之前，在给定的温度搅拌 15 分钟。再继续搅拌 60 分钟，然后将 0.28g 上面得到的 N－BOC－5－硫酰亚氨基－化合物加入由 1ml 甲醇和 2ml 四氢呋喃组成的混合物的溶液中。将此反应混合物搅拌 4 小时，随后倒在 110ml 饱和氯化铵溶液中。在分离出有机相后，在水相中加入 0.5N 盐酸溶液，直至悬浮清晰。清晰的水相用乙醚萃取两次，合并的有机相用硫酸钠干燥，溶剂在减压下蒸发出去。留下的残渣在硅胶上作色谱分析（洗脱剂：乙醚/正己烷 = 1.4 v/v），得到 0.11g 标题化合物，呈无色固体，熔点 = 176.8℃ $[\alpha]_D^{20}$ = +50.7℃（C = 0.56，在二氯甲烷中）；IR（薄膜）= 3439，1661cm^{-1}。

<u>实施例 3</u>

(+)-(2S,3R,4R,5S)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂-(N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷

A) 6.3g (-)-Ss-4R-异丙基-2-对甲苯基-4,5-二氢[1.2λ^6,3]钖噻唑-2-氧化物与 6.03g 叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物用相当于在实施例 2A)中描述的方法进行反应。得到 8.7g(+)-Ss-N(1R)-N-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基]-s-甲基-s-(4-甲基苯基)硫酰亚胺，呈无色油，旋光值[α]$^{20}_D$ = +89.9°（C = 1.0，在二氯甲烷中），IR（薄膜）：1251，1134cm^{-1}。

B) 用在前面 2B)中描述的方法，将 8.04g 前面得到的甲基硫酰亚胺在 65ml 四氢呋喃中的溶液与 16.3ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液、3.1ml 环戊酮、9.83ml 三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯和另外 27.19 ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液中反应。在硅胶上作色谱分析（洗脱剂：乙醚/正己烷 = 1: 6 v/v），得到 7.057g (+) Ss-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧代)-甲基-2-甲基丙基]-s-环戊-1-烯基-1-基甲基)-s-(4-甲基苯基)硫酰亚胺，呈无色油，旋光值[α]$^{20}_D$ = +54.7°（C = 1.35，在二氯甲烷中），IR（薄膜）= 1251，1131cm^{-1}。

C) 用前面 1E)中描述的方法，将前面得到的 3.17g 环戊烯基硫酰亚胺在 22ml 甲苯中的溶液与 5.6ml 1.6 摩尔的正丁基锂在正己烷中的溶液、11.2ml 1 摩尔氯代三（异丙氧基）钛在正己烷中的溶液、4.0g FMOC－保护的 s-α-氨基苯基乙醇在 20ml 四氢呋喃中的溶液和 7.4ml 哌啶反应。在硅胶上作色谱分析（洗脱液：醚/正己烷 = 1：1 v/v），得到 2.4g（2S,3R,4R,5S）-Ss-N(1R)-N-[1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)甲基-2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5(4-甲基-苯基磺酰亚氨基甲基-2-氮杂二环[3.3.0]辛烷。

D) 向前面得到的 1.58g 的双环物质在 17ml 二氧六环和 4ml 水中的溶液中加入 0.35g 碳酸氢钠和 1.21g 二-叔丁基二碳酸酯，搅拌 12 小时。在减压下蒸发出溶剂后，将得到的残渣分配在 5ml 水和 10ml 乙醚之

间。将有机相分离出来，水相用乙醚萃取两次。用硫酸钠干燥合并的有机相，在减压下蒸发出溶剂，将留下的残渣用硅胶进行色谱分析（洗脱剂：乙醚/正己烷1:1 v/v）得到1.52g (+)-(2S,3R,4R,5S)-Ss-N(1R)-N-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧代)甲基-2-甲基丙基)-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-(2-氮杂-N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷，旋光值$[\alpha]^{20}_D$ = + 63.2°（C = 1.0，在二氯甲烷中）；IR（薄膜）= 3473，1694，1254，836cm^{-1}。

E)将冷却到0℃的1.52g前面得到的、用氮气保护的双环物质在14ml四氢呋喃中的溶液与1.43g四丁基氯化铵混合，在15分钟后加热到室温，然后继续搅拌12小时。将反应混合物倒在用20ml乙醚覆盖的30ml水中。在分离出有机相后，水相用乙醚萃取三次，有机相用硫酸钠干燥，在减压下蒸发出溶剂。在硅胶上进行色谱分析（洗脱剂：醋酸酯/正己烷 = 1:3 v/v），得到0.96g (+)-(2S,3R,4R,5S)-Ss-N(1R)-N-[1-羟基甲基-2-甲基丙基]-3-羟基-2-苯基-5-(4-甲基苯基磺酰亚氨基甲基-(2-氮杂-N-叔丁氧基羰基)-二环[3.3.0]辛烷，旋光值$[\alpha]^{20}_D$ = +54.3°（C = 1.03，在二氯甲烷中）；IR（薄膜）= 3446，1690，1239cm^{-1}.

F) 在室温中将3.4g二碘甲烷加入2.04g钐在95ml四氢呋喃中的溶液中，使其搅拌60分钟。然后加入0.955g前面得到的5-磺酰亚氨基-化合物在1.7ml甲醇和3.4ml四氢呋喃中的混合溶液中。将反应混合物搅拌16个小时，随后倒入100ml水中。在此混合物中加入0.5N盐酸溶液，直至悬浮变清晰为止。作相分离，水相用乙醚萃取两次，合并的有机相用硫酸钠干燥和在减压下将溶剂蒸发出。留下的残渣在硅胶上作色谱分析（洗脱剂：乙醚/正己烷 = 1:3 v/v），得到0.43g标题化合物，呈无色凝固油（泡沫），旋光值$[\alpha]^{20}_D$ = +34.5°（C = 1.01，在二氯甲烷中）；IR（薄膜）= 3447，1669cm^{-1}。

<u>实施例 4</u>

(-)-(2S,3R,4R,5S)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂二环[3.3.0]辛烷

将 205mg(+)-(2S,3R,4R,5S)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂-(N-叔丁氧基羰基)-二环(3.3.0)辛烷（制备见实施例 3）在氩气保护下和隔潮下溶解在如下组成的混合物中、1.61ml 的 4.0 摩尔氯代三甲基甲硅烷在二氯甲烷中的溶液和 4.84ml 的 4.0 摩尔苯酚在二氯甲烷中的溶液，将该添加后的混合物在室温下搅拌 20 分钟，随后倒在 10ml 10％苛性钠水溶液中，分离出有机相，水相各用 5ml 二氯甲烷洗两次和用 5ml 乙醚萃取一次，合并的有机相用硫酸镁干燥。在减压下蒸发去溶剂，残渣用硅胶提纯（洗脱剂：醋酸酯/正己烷 10:1 v/v），得到 113g 结晶的标题化合物，熔点 = 84.5℃，旋光值$[\alpha]^{20}_{D}$ = -46.4°（C = 1.04，在二氯甲烷中）。

实施例 5

(+)-(2S,3S,4R,5S)-3-氨基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂-[N-叔丁氧基羰基]-二环[3.3.0]辛烷

A) 向 200mg (-)-(2S,3R,4R,5S)-3-羟基-5-甲基-2-苯基-1-氮杂二环[3.3.0]在 1.5ml 四氢呋喃的溶液中、在室温、在氩气氛和隔潮下加入 241mg 三苯基膦和 135mg 邻苯二甲酰亚胺。随后在 2 分钟内加入 0.14ml DEAD。在 10 小时反应时间后、在减压下将溶剂蒸发出来，并将残渣吸收在 5ml 的乙醚中。在过滤掉不溶解的残渣和将溶剂在减压下蒸发出后，得到(2S,3S,4R,5S)-5-甲基-2-苯基-3-邻苯二甲酰亚氨基-1-氮杂二环[3.3.0]辛烷的粗产品，它不必进一步提纯而用于以下反应。

B) 将 174mg 前面得到的粗产品溶解在 3ml 二氧六环中。在此受器中加入 220mg 二-叔丁基-碳酸氢钠和 63mg 碳酸氢钠和 0.5ml 水，在室温将此形成的混合物搅拌 16 小时。在减压下蒸发出溶剂，留下的残渣吸收在水和乙醚中。将两相分离，水相各用 5ml 乙醚萃取两次。在减压下将溶剂蒸发出之前，将合并的有机相用硫酸镁干燥。留下的残渣用硅胶进行色谱法提纯（洗脱剂：乙醚/正己烷 1:3 v/v）得到 115mg 油状的(2S,3S,4R,5S)-5-甲基-2-苯基-3-邻苯二甲酰亚氨基-1-氮杂-(N-

叔丁氧基羰基)二环[3.3.0]辛烷。

C) 将上面得到的 115mg 邻苯二甲酰亚氨基-二环[3.3.0]-辛烷在 2ml 乙醇中的溶液与 400mg 水合肼（24％）混合，这样形成的混合物加热回流 8 小时。在减压下蒸发去溶剂，将留下的残渣吸收在 10ml 乙醚中，有机相用 10ml 10％的苛性碱水溶液萃取。水相各用 10ml 乙醚萃取两次，合并的有机相用硫酸镁干燥。在减压下蒸发去溶剂，得到 75mg 结晶的标题化合物，熔点 = 92.1℃，$[\alpha]^{20}_{D}$ = +24.1°（C = 1.0，在二氯甲烷中）。

按上述方法也可制备下列表中指明的 I 式化合物。

在表中采用下列缩写为:

i-Bu = 异丁基

Bn = 苄基

BOC = 叔丁氧基羰基

TBOM = 叔丁氧基甲基

Ph = 苯基

z = 在加热中分解

N,N = 空白（或无）

实施例号	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	在 C-原子上的绝对构型					Y	n	熔点 [℃]	$[\alpha]^D_{20}$
										2	2a	3	4	5				
6	N.N.																	
7	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	-	R	O	0	108.5	-37.7
8	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	-	R	O	0	油	+28.2
9	H	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	-	R	O	0	115.7	+24.5
10	H	H	H	CH_3	-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	R	O	0	127.8	-37.3
11	H	H	H	CH_3	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	R	R	R	O	0	油	+14.8
12	H	H	H	H	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	-	S	O	0	107.7	+6.5
13	H	H	H	H	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	S	-	S	O	0	油	-37.3
14	H	H	H	H	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	-	S	O	0	93.1	+1.8
15	H	H	H	CH_3	-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	O	0	91.0	+26.7
16	H	H	H	CH_3	-	-	H	i-Bu	BOC	S	-	R	R	R	O	0	97.0	-20.0
17	H	H	H	CH_3	-	-	H	TBOM	BOC	S	-	S	R	S	O	0	187.2	-20.8
18	H	H	$-(CH_2)_3-$		-	-	H	Bn	BOC	S	-	R	R	S	O	0	136.7	+8.2
19	H	H	$-(CH_2)_3-$		-	-	H	Bn	H	S	-	R	R	S	O	0	117.2	-60.7
20	H	H	$-(CH_2)_3-$		H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
21	H	H	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	H	H	-	-	S	R	S	O	1		
22	H	H	$-(CH_2)_3-$		=CH-CH=CH-CH=				H	-	-	R	R	S	O	1		
23	H	H	$-(CH_2)_3-$		-	-	H	Bn	BOC	S	-	S	S	S	NH	0	94.6	+48.9
24	H	H	$-(CH_2)_3-$		-	-	H	Bn	H	S	-	S	S	S	NH	0	HCl-盐(Z.)	
25	H	H	$-(CH_2)_3-$		H	H	H	H	BOC	-	-	S	R	S	O	1	油	-17.7
26	H	H	$-(CH_2)_4-$		H	H	H	H	BOC	-	-	S	R	S	O	1	油	-19.8